

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4491135号  
(P4491135)

(45) 発行日 平成22年6月30日(2010.6.30)

(24) 登録日 平成22年4月9日(2010.4.9)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 211/34 (2006.01)

C07D 211/34

C07B 57/00 (2006.01)

C07B 57/00 350

C07B 61/00 (2006.01)

C07B 61/00 300

請求項の数 21 (全 15 頁)

(21) 出願番号 特願2000-550831 (P2000-550831)  
 (86) (22) 出願日 平成10年5月26日 (1998.5.26)  
 (65) 公表番号 特表2002-516313 (P2002-516313A)  
 (43) 公表日 平成14年6月4日 (2002.6.4)  
 (86) 國際出願番号 PCT/US1998/010599  
 (87) 國際公開番号 WO1999/061425  
 (87) 國際公開日 平成11年12月2日 (1999.12.2)  
 審査請求日 平成17年5月23日 (2005.5.23)

(73) 特許権者 508027464  
 セルジーン コーポレーション  
 アメリカ合衆国ニュージャージイ州O7O  
 59 ウオレン・パウダーホーリードライブ  
 7  
 (74) 代理人 100081422  
 弁理士 田中 光雄  
 (74) 代理人 100084146  
 弁理士 山崎 宏  
 (74) 代理人 100116311  
 弁理士 元山 忠行  
 (74) 代理人 100122301  
 弁理士 富田 慶史  
 (74) 代理人 100156100  
 弁理士 西野 满

最終頁に続く

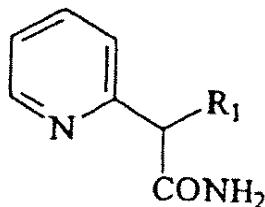
(54) 【発明の名称】 2-置換ピペリジン立体異性体を製造するための方法及び中間体

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I

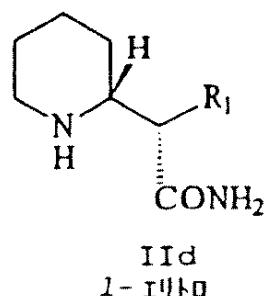
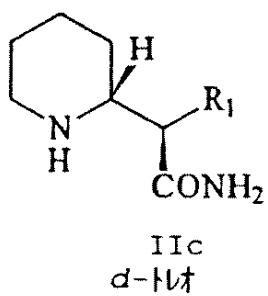
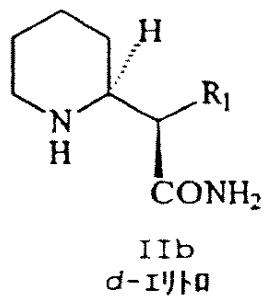
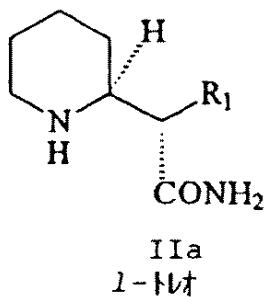
【化 1】



10

式中、R<sub>1</sub>は6～28個の炭素原子を有するアリールである、  
 を有するピペリジンを1～10個の炭素原子を有するアルカン酸中で触媒の存在下に水素と  
 反応させて、式 I I a～d

## 【化2】



10

20

を有するトレオ及びエリトロピペリジン立体異性体の混合物を得、

該混合物に2～20個の炭素原子を有するアルキルアルカノエートを加え、それにより該トレオ立体異性体のアルカノエート塩に対して該エリトロ立体異性体のアルカノエート塩を優先的に沈殿させ、

該エリトロアルカノエート塩を水性塩基と反応させて該エリトロ立体異性体を生成せしめ、

該エリトロ立体異性体をメタノール、またはエタノール／水中でD-( - )-酒石酸と反応させ、それにより該d-エリトロ立体異性体に対して該1-エリトロ立体異性体の酸塩を優先的に生成せしめ、

該1-エリトロ酸塩を水性塩基と反応させて該1-エリトロピペリジンを生成せしめ、  
そして

該1-エリトロピペリジンを有機溶媒中で1～10個の炭素原子を有するアルカリ金属アルコキシドと反応させ、それによりd-トレオピペリジンを生成せしめる、段階を含んでなるd-トレオピペリジン類の製造方法。

## 【請求項2】

該メタノールが無水メタノールである請求項1に記載の方法。

## 【請求項3】

該水性塩基が水酸化カリウムである請求項1に記載の方法。

## 【請求項4】

該アルカリ金属アルコキシドがカリウムtert-ブトキシドである請求項1に記載の方法。  
40

## 【請求項5】

該トレオアルカノエート塩から該エリトロアルカノエート塩を分離することを更に含んでなる請求項1に記載の方法。

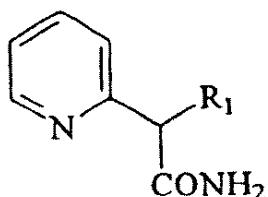
## 【請求項6】

該d-エリトロ酸塩から該1-エリトロ酸塩を分離することを更に含んでなる請求項1に記載の方法。

## 【請求項7】

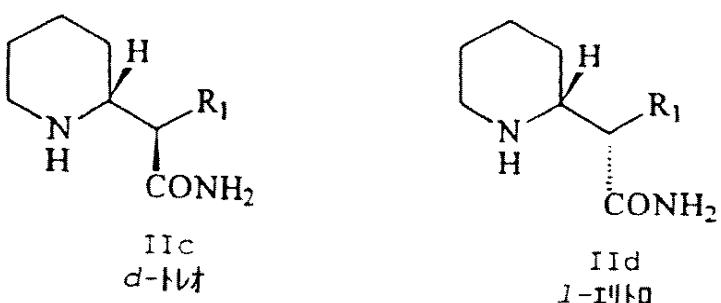
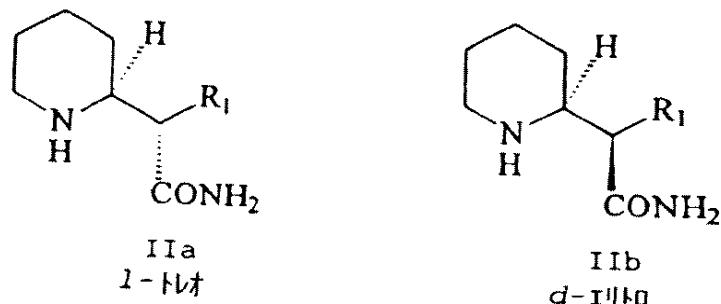
式I

【化3】



式中、R<sub>1</sub>は6～28個の炭素原子を有するアリールである、  
10  
を有するピリジンを1～10個の炭素原子を有するアルカン酸中で触媒の存在下に水素と  
反応させて、式IIa～d

【化4】



20  
20  
30  
30  
を有するトレオ及びエリトロピペリジン立体異性体の混合物を得、  
該混合物に2～20個の炭素原子を有するアルキルアルカノエートを加え、それにより  
該トレオジアステレオマーに対して該エリトロジアステレオマーを優先的に沈殿させ、そ  
して

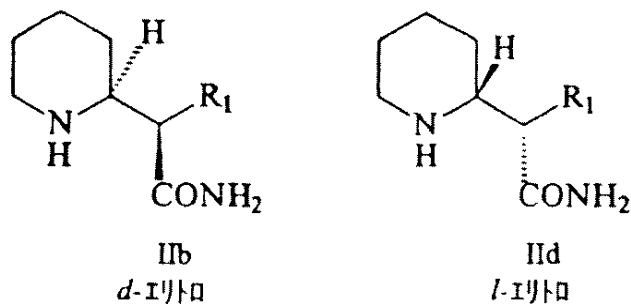
該トレオジアステレオマーから該エリトロジアステレオマーを分離する、  
段階を含んでなるエリトロピペリジン類の製造方法。

【請求項8】

式IIb及びIID

40

【化5】



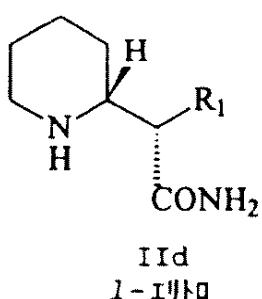
10

式中 R<sub>1</sub> は 6 ~ 28 個の炭素原子を有するアリールである、  
を有する d - エリトロ及び l - エリトロビペリジン立体異性体の混合物を無水メタノール  
中で D - (-) - 酒石酸と反応させ、それにより該 d - エリトロ立体異性体に対して該 l  
- エリトロ立体異性体の酸塩を優先的に生成せしめることを含んでなる l - エリトロビペ  
リジン塩類の製造方法。

【請求項 9】

式 IId

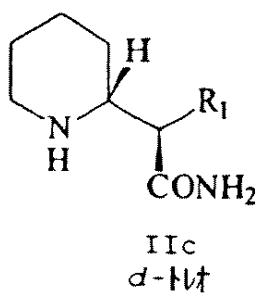
【化6】



20

式中、R<sub>1</sub> は 6 ~ 28 個の炭素原子を有するアリールである、  
を有する l - エリトロビペリジンを有機溶媒中でアルカリ金属 *t* e *r* *t* - プトキシドと反  
応させ、それにより該 d - トレオビペリジンを生成せしめることを含んでなる式 IIc

【化7】



30

を有する d - トレオビペリジン類を製造する方法。

【請求項 10】

アルカン酸が酢酸である請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 11】

アルカン酸が酢酸である請求項 7 に記載の方法。

【請求項 12】

R<sub>1</sub> がフェニルである請求項 1 または 10 に記載の方法。

【請求項 13】

40

50

R<sub>1</sub> がフェニルである請求項 7 または 11 に記載の方法。

**【請求項 14】**

R<sub>1</sub> がフェニルである請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 15】**

R<sub>1</sub> がフェニルである請求項 9 に記載の方法。

**【請求項 16】**

該触媒が白金を含有する請求項 1 または 10 に記載の方法。

**【請求項 17】**

該触媒が白金を含有する請求項 7 または 11 に記載の方法。

**【請求項 18】**

該アルキルアルカノエートが酢酸エチルである請求項 1 または 10 に記載の方法。

10

**【請求項 19】**

該アルキルアルカノエートが酢酸エチルである請求項 7 または 11 に記載の方法。

**【請求項 20】**

該 d - エリトロアミド酸塩から該 L - エリトロアミド酸塩を分離することを更に含んで成る請求項 8 に記載の方法。

**【請求項 21】**

該有機溶媒が芳香族炭化水素である請求項 9 に記載の方法。

**【発明の詳細な説明】**

**【0001】**

20

**【発明の分野】**

本発明は、2 - 置換ピペリジン類の立体選択的製造のための新規な方法に関する。本発明は、更にこのような方法において有用な新規な合成中間体及び反応生成物に関する。

**【0002】**

**【発明の背景】**

置換されたピペリジン類は多くの神経系疾患の治療に用途が見いだされている。例えば、メチルフェニデート (methylphenidate) は、注意力欠如障害 (ADD) 、注意不足活動亢進症 (Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)) 及び後天性免疫不全症候群 (AIDS) 及びエイズ関連症候群 (ARC) 患者における認識力低下 (cognitive decline) を治療するのに使用される。(例えば、Greenhill, Child & Adol. Psych. Clin. N. A., 1995, 4, 123 及び Brown, Int'l. J. Psych. Med., 1995, 25, 21 参照)。

30

**【0003】**

メチルフェニデート及び他の置換されたピペリジン類への多くの最近の利用可能な合成経路は、ラセミ混合物 (racemic mixtures) の製造を伴う(例えば、Hartman, et al. に対する米国特許第 2,507,631 号及び Rometsch, et al. に対する米国特許第 2,957,880 号参照)。しかしながら、このような薬のラセミ混合物に関連した多数の欠点がある。ラセミメチルフェニデートの最近の投与は、食欲不振 (anorexia) 、体重損失 (weight loss) 、不眠症 (insomnia) 、めまい感 (dizziness) 及び不快気分 (dysphoria) の如き顕著な副作用を生じる。更に、ラセミメチルフェニデートは、静脈内に又は吸入により投与されると多幸感作用 (euphoric effect) を生じさせ、かくして患者の物質乱用の高い潜在力を有する。

40

**【0004】**

米国特許第 2,507,631 及び第 2,957,880 号は、別名メチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテートとして知られたメチルフェニデートを多段階プロセスにより製造する合成方法を開示している。この方法では、2 - クロロピペリジン及びフェニルアセトニトリルを最初にカップリングさせて - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトニトリルを形成する。次いで得られる - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトニトリルを酸の存在下

50

に水和させて - ピリド - 2 - イルフェニルアセトアミドを生成させ、これを (a) 接触水素化して - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドを生成させ、次いでメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテートに転化させるか、或いは (b) メチル - ピリド - 2 - イルフェニルアセテートに転化させ、これを水素化してメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテートを生成させる。

#### 【0005】

米国特許第2,507,631号の第1の態様及び米国特許第2,957,880号に記載の方法においては、 - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドが最初にトレオ及びエリトロジアステレオマーラセメート (diastereomer lacemates) に分離されている。これは、水素化で利用された溶媒 (例えば酢酸) の蒸発、水酸化ナトリウムを加えて - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド遊離塩基を沈殿させること、このアミドの酢酸エチルからの再結晶、及び該アミドのエタノール性溶液にガス状塩化水素を通すことによるエリトロ形の優先的な結晶化により達成される。次いで単離されたエリトロラセメートを 1 - 酒石酸塩の形成により分割し、96% エタノールからのこの塩の繰り返し再結晶を一定の旋光度 (rotation) が得られるまで行い、そして - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドの 1 - エリトロ形を水酸化ナトリウムで沈殿させる。このようにして得られた - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドの 1 - エリトロ形を 6M 水酸化カリウムによる処理によりエピマー化に付して - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドの所望の d - トレオジアステレオマーを生成させると言わわれている。開示された方法によれば、このようにして得られた - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドは加水分解及びエステル化により d - トレオメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテートに転化される。10 20

#### 【0006】

当該技術分野のいくらかの人々が米国特許第2,507,631号及び第2,957,880号に開示された方法が実際に所望の d - トレオ異性体を生成するかどうかに関して疑問を提起している。実際に、J. R. Soares, "Stereochemical Studies On Potential Central Nervous System Active Agents and Studies On The Chemistry Of Some 3-Benzoyl piperidines," 1971, Columbia University Ph.D. dissertation, p. 115, は、「[米国特許第2,957,880号]に記載の方法により分割されたエリトロ - アミドを対応するトレオ - アミドにエピマー化しようとするすべての試みは完全に失敗した」ということを開示している。30

#### 【0007】

従って、メチルフェニデート及び他の置換されたピペリジン類の製造のための別の合成方法に対する当該技術分野の要求が相変わらずある。

#### 【0008】

##### 【発明の目的】

本発明の目的は置換されたピペリジン類の製造方法を提供することである。

#### 【0009】

本発明の他の目的は高い光学純度を有する製品を与える方法を提供することである。40

#### 【0010】

更に他の目的は先行技術により開示された方法より効率よく進行する方法を提供することである。

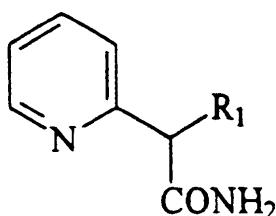
#### 【0011】

##### 【発明の要約】

これらの目的及び他の目的は、2 - 置換 d - トレオピペリジン類の如き 2 - 置換ピペリジン立体異性体を製造するための方法及び中間体を提供する本発明により満足させられる。或る態様では、本発明の方法は、式 I

#### 【0012】

【化8】



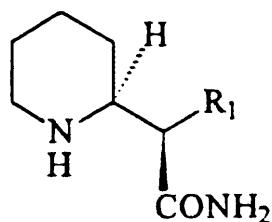
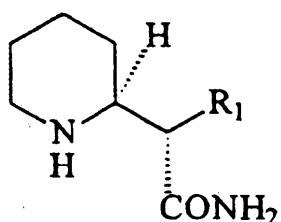
10

【0013】

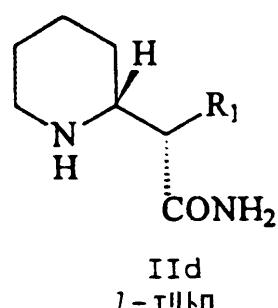
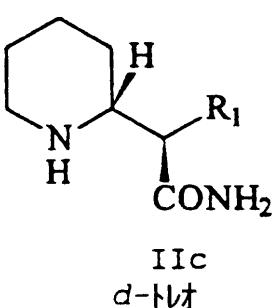
式中、R<sub>1</sub>は約6～約28個の炭素原子を有するアリールである、  
を有するピリジンを1～約10個の炭素原子を有するアルカン酸中で触媒の存在下に水素  
と反応させる段階を含んで成る。この反応は式IIa～d

【0014】

【化9】



20



30

【0015】

を有するトレオ及びエリトロピペリジン立体異性体の混合物を生成する。この混合物に2～約20個の炭素原子を有するアルキルアルカノエートを加え、それによりトレオ立体異性体IIa及びIIcのアルカノエート塩に対してエリトロ立体異性体IIb及びIIDのアルカノエート塩を優先的に沈殿させる。次いでエリトロ塩を場合によりトレオ塩から分離しそして水性塩基と反応させて対応するエリトロアミド遊離塩基を形成させる。次いでエリトロアミド立体異性体の混合物を1～約5個の炭素原子を有するアルキルアルコール中で適当な有機酸分割剤と反応させ、それによりd-エリトロ立体異性体に対してl-エリトロ立体異性体の酸塩を優先的に形成させる。l-エリトロ酸塩を場合によりd-エリトロ酸塩から分離し、次いで水性塩基と反応させてl-エリトロピペリジンIIDを形成させる。該l-エリトロピペリジンを有機溶媒中で1～約10個の炭素原子を有するアルカリ金属アルコキシドで処理することによりエピマー化して所望のd-トレオ生成物IIcを生成させる。

【0016】

40

50

## 【発明の詳細な記述】

本発明は、種々の2-置換ピペリジン立体異性体の立体選択的合成のための新規な方法を提供する。好ましい方法はd-トレオ立体異性体を指向する方法であるけれども、当業者は本明細書に開示された方法及び技術は他の立体異性体の合成にも容易に適合することができることを認識するであろう。すべてのこのような合成方法は本発明の範囲内にある。

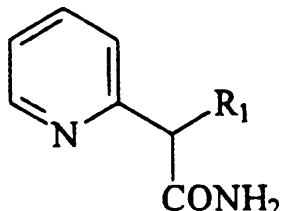
## 【0017】

1つの観点では、本発明は、式I

## 【0018】

## 【化10】

10



I

## 【0019】

式中、R<sub>1</sub>は約6～約28個の炭素原子を有するアリールである。  
を有するピリジン類の水素化を伴う合成方法に関する。この水素化は当該技術分野で知られている多数の技術のいずれかにより行うことができる。1つの好ましい水素化技術はピリジンを1～約10個の炭素原子を有するアルカン酸中で適当な触媒の存在下に水素ガスと反応させることを含む。水素化は好ましくは25及び40psiで行われる。代表的な触媒は白金を含み、酸化白金が特に好ましい。1つの好ましいアルカン酸は酢酸である。

20

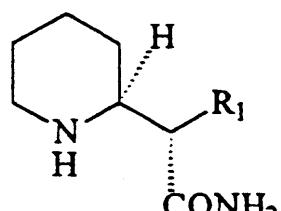
## 【0020】

ピリジンIの水素化は、ピペリジンジアステレオマーIIa～d

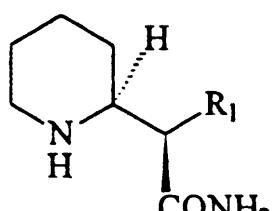
## 【0021】

## 【化11】

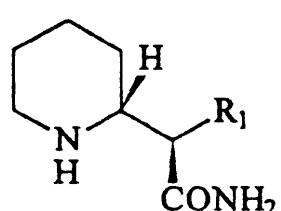
30



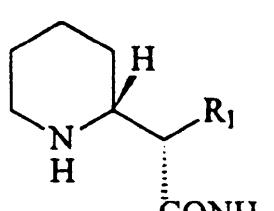
IIa  
1-トレオ



IIb  
d-エリトロ



IIc  
d-トレオ



IId  
l-エリトロ

40

50

## 【0022】

の混合物を与える。本発明に従えば、驚くべきことに、水素化反応混合物にアルキルアルカノエートを加えることによりトレオジアステレオマーに対してエリトロジアステレオマーを優先的に溶液から沈殿させることができることが見いだされた。この沈殿は好ましくは反応混合物を周囲の温度で放置することにより達成される。好ましいアルキルアルカノエートは2～約20個の炭素原子を有するアルキルアルカノエート、例えば酢酸エチルである。沈殿すると、エリトロアルカノエート塩をろ別し、そして母液を濃縮することができそして更に該アルカノエートで処理して結晶の第2収穫を得ることができる。好ましい態様では、集められるエリトロ塩を水に溶解しそして水性塩基、例えば、炭酸塩、炭酸水素塩、又は水酸化物で処理して、実質的に純粋な（即ち、少なくとも90%の純度、更に好ましくは少なくとも99%の純度）形態でピペリジンアミド遊離塩基を沈殿させる。

## 【0023】

次いで、エリトロアミド立体異性体の混合物を1～約5個の炭素原子を有するアルキルアルコール中で酸分割剤と反応させ、それによりd-エリトロ立体異性体に対して1-エリトロ立体異性体の酸塩を優先的に形成させる。反応は好ましくは室温で攪拌しながら行われる。代表的な分割剤は、L-(+)-又はD(-)-酒石酸、(-)-ジベンゾイル-L-酒石酸、(1S)-(+) - 10-カンファースルホン酸、L-(-)-リンゴ酸、及び(S)-(+) - マンデル酸を包含する。代表的なアルコールは、分岐鎖及び直鎖化合物、例えば、エチル、プロピル、及びtert-ブチルアルコールを包含し、無水メタノールが特に好ましい。1-エリトロ酸塩を典型的には水に溶解しそして水性塩基、例えば、炭酸塩、炭酸水素塩又は水酸化物で処理して実質的に純粋な形態で1-エリトロピペリジンアミド遊離塩基を沈殿させる。

## 【0024】

本発明の方法は、更に、1～約10個の炭素原子を有するアルカリ金属アルコキシドを使用して有機溶媒中で1-エリトロ遊離塩基をエピマー化することにより実質的に純粋な形態で所望のd-トレオピペリジン生成物を形成することを含む。好ましい態様では、エピマー化を2当量のアルカリ金属アルコキシド、例えばカリウムtert-ブトキシドを使用して芳香族炭化水素溶媒、例えばトルエン中で70°で行う。

## 【0025】

本発明の更なる目的、利点及び新規な特徴は本発明の下記の実施例の説明により当業者には明らかになるであろう。これらの実施例は限定することを意図するものではない。

## 【0026】

## 【実施例】

## 実施例1

## エリトロ-ピペリド-2-イルフェニルアセトアミド

氷酢酸1.0L中の-ピリド-2-イルフェニルアセトアミド300gの溶液を、酸化白金5.0gの存在下で40psiの水素下に40°で24時間水素化した。反応混合物をセライトのパッド25gを通してろ過し、ろ液を750gに濃縮しそして酢酸エチル300mLで処理し、そして周囲の温度で一夜放置した。エリトロ-ピペリド-2-イルフェニルアセトアミドアセテートの結晶をろ過しそして酢酸エチルで洗浄し、そして真空下に乾燥して第1収穫として216gを得た。母液を400gに濃縮しそして酢酸エチル300mLで処理して更なる91gの生成物を得た。一緒にしたエリトロ-ピペリド-2-イルフェニルアセトアミドのアセテート塩を水1.0Lに溶解し、そしてpHを1.3に調節した。沈殿した遊離塩基を脱イオン水で洗浄し、そして生成物を真空デシケータ中で固体水酸化カリウム上で乾燥して生成物214gを得、これを酢酸エチル4.0Lから再結晶してd,L-エリトロ-ピペリド-2-イルフェニルアセトアミド175gが白色固体として得られた。

## 【0027】

## 実施例2

## d,L-エリトロ-ピペリド-2-イルフェニルアセトアミドの分割

10

20

30

40

50

メタノール 1.92 L 中の d , l - エリトロ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド 80 g (0.366 モル) の攪拌された溶液に、メタノール 1.92 L 中の D - (-) - 酒石酸 55.0 g (0.366 モル) の温かい溶液を加えた。溶液を周囲の温度で 18 時間攪拌し、そして生成した結晶をろ過により集め、冷メタノールで洗浄し、そして真空中に乾燥した。酒石酸塩を蒸留水 0.60 L に溶解し、そして pH を 1.3 に調節した。エリトロアミドの沈殿した遊離塩基を吸引によりろ過し、蒸留水で洗浄し、吸引乾燥し (s u c k e d to dryness)、そして水酸化カリウムペレット上で真空中に乾燥して d - エリトロ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド、 $[ ]_D = -59.0^\circ$  (60% エタノール / 水、c = 1.0) 26 g を得た。<sup>10</sup> L - (+) - 酒石酸による母液から回収された d - エリトロアミドに富んだ生成物 40.0 g の分別結晶化は、エナンチオマー (enantiomeric) d - エリトロ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド、 $[ ]_D = +61.0^\circ$  (60% エタノール / 水、c = 1.0) 20.7 g を与えた。

#### 【0028】

d , l - エリトロ又は d , l - トレオ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドのサンプル 0.5 g を使用しそして分割剤及び / 又は溶媒を下記に示された如く変更して、前記の分割操作を繰り返した。

#### 【0029】

#### 【表1】

d, L-エリトロ $\alpha$ -ヒドロキシ-2-イソフェニルアセトアミドの分割					
酒石酸 (当量)	溶媒	溶媒量 (7ミド 1g 当たり)	収率	$[\alpha]_D$	% ee
L-(+)(1.0)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	124%	+6.5°	0.0
L-(+)(1.0)	90:10 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	0%	-	-
L-(+)(1.0)	80:20 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	0%	-	-
L-(+)(1.0)	70:30 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	0%	-	-
D-(-)(1.0)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	72%	-1.3°	0.0
D-(-)(1.0)	100% EtOH	48 mL/g	112%	0°	-
D-(-)(1.0)	MeOH	48 mL/g	52%	-57.0°	99.8
D-(-)(1.0)	イソプロパノール	48 mL/g	76%	0°	-
D-(-)(1.0)	アセトン	48 mL/g	88%	0°	-
D-(-)(.25)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	52%	0°	-
D-(-)(.50)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	112%	0°	-
D-(-)(.75)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	80%	-31.9°	40.2
*D-(-)(1.0)	MeOH	48 mL/g	65.6%	-59.0°	99.8
**D-(-)(1.0)	MeOH	48 mL/g	24%	-61.8°	99.8
**D-(-)(1.0)	MeOH	24 mL/g	60%	-30.2°	34.7
D-(-)(1.0)	MeOH	36 mL/g	73%	-21.7°	11.7
D-(-)(1.0)	MeOH	24 mL/g	84%	-11.3°	-3
D-(-)(.75)	MeOH	24 mL/g	40%	-46.0°	66.2
D-(-)(.75)	MeOH	48 mL/g	48%	-56.6°	99.8
D-(-)(.75)	MeOH	36 mL/g	72%	-36.3°	28.7

\* 使用したサンプル4.0g

\*\* 使用した(粗製)サンプル0.5g

【0030】

【表2】

10

20

30

d, 1-トレオ $\alpha$ -ヒペリト-2-イルフェニルアセトアミドの分割					
酒石酸 (当量)	溶媒	溶媒量 (アミド 1g当たり)	収率	$[\alpha]_D - 0.3^\circ$	% ee
L-(+)(1.0)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	136%	0°	0.0
D(-)(1.0)	96:4 EtOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	148%	0°	0.0
D(-)(1.0)	100% EtOH	48 mL/g	145%	0°	0.0
D(-)(1.0)	96:4 MeOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	84%	-2.3°	0.0
L-(+)(1.0)	90:10 MeOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	32%	-1.4°	0.0
L-(+)(1.0)	80:20 MeOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	0%	-	-
L-(+)(1.0)	70:30 MeOH:H <sub>2</sub> O	48 mL/g	0%	-	-

10

## 【0031】

【表3】

d, 1-トレオ $\alpha$ -ヒペリト-2-イルフェニルアセトアミド					
分割剤 (1.0当量)	溶媒	溶媒量 (アミド 1g当たり)	収率	$[\alpha]_D$	% ee
(1S)-(+)-10-カンファー-スルホン酸	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
(1S)-(+)-10-カンファー-スルホン酸	EtOH	48 mL/g	56%	0°	0.0%
(-)-ジベンツィル-L-酒石酸	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
(-)-ジベンツィル-L-酒石酸	EtOH	48 mL/g	0%	-	-
(-)-ジベンツィル-L-酒石酸	EtOH	10 mL/g	0%	-	-
(-)-ジベンツィル-L-酒石酸	EtOH:EtOAc	20 mL/g	0%	-	-
(-)-ジベンツィル-L-酒石酸	H <sub>2</sub> O:MeOH (2:1)	30 mL/g	100%	0°	0.0%
L-(-)-リンゴ酸	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
L-(-)-リンゴ酸	EtOH	48 mL/g	112%	-0.3°	0.0%
(S)-(+)-マンデル酸	MeOH	48 mL/g	0%	-	-
(S)-(+)-マンデル酸	EtOH	48 mL/g	0%	-	-
(S)-(+)-マンデル酸	EtOH	10 mL/g	0%	-	-
(S)-(+)-マンデル酸	EtOH:EtOAc (1:1)	20 mL/g	0%	-	-
(S)-(+)-マンデル酸	H <sub>2</sub> O	20 mL/g	60%	0°	0.0%

20

30

40

## 【0032】

実施例3

50

d - トレオ及び1 - トレオ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドトルエン500mL中の1 - エリトロ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド20.0g(92ミリモル)及びカリウムtert - プトキシド20g(179ミリモル)の混合物を70で15時間攪拌した。反応混合物を周囲の温度に冷却し、1.25M塩酸140mLで抽出し、そして水50mLで1回抽出した。トルエン溶液を200mLに濃縮しそして結晶性d - トレオアミドをろ過して生成物、 $[ ]_D = + - 65.1^\circ$ (60%エタノール/水、c=1.0)14.37gを得た。

## 【0033】

試薬及び条件を下記したように変更して前記の方法を繰り返した。

## 【0034】

## 【表4】

10

アミド	塩基	溶媒	温度	時間	結果
2.3ミリモル	1mL 6M KOH	水	還流	6 h	消費されたSM
0.69ミリモル	0.88ミリモル KO'Bu	THF	室温	18h	SM:生成物 = 2.5:97.5
0.69ミリモル	0.09ミリモル KO'Bu	THF	室温	20 h	SM:生成物 = 44:56
50ミリモル	50ミリモル KO'Bu	THF	室温	20 h	SM:生成物 = 15:82
10ミリモル	10ミリモル KO'Bu	トルエン	室温	5 h	SM:生成物 = 12:88
172ミリモル	172ミリモル KO'Bu	THF	室温	4 h	SM:生成物 = 16:79
5ミリモル	11ミリモル KO'Bu	THF	室温	16 h	SM:生成物 = 8:92
2.5ミリモル	5ミリモル KO'Bu	トルエン	室温	16 h	SM:生成物 = 4:96

20

## 【0035】

d - エリトロ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミドを使用して、1 - トレオ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド、 $[ ]_D = - 65.5^\circ$ (60%エタノール/水、c=1.0)が同様な方法で得られる。

30

## 【0036】

## 実施例4

d - トレオ及び1 - トレオメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテート塩酸塩メタノール300mL中のd - トレオ - ピペリド - 2 - イルフェニルアセトアミド27.83g(128ミリモル)及び濃硫酸33.4mLの混合物を60時間還流加熱した。反応混合物を周囲の温度に冷却しそして真空中で濃縮した。残留物を碎いた氷300gに加え、pHを1.0M水酸化ナトリウムで1.3に調節した。混合物をエーテル200mLで2回抽出しそしてこれらの抽出物を硫酸マグネシウム上で乾燥した。塩化水素ガスを溶液に通しそして固体を吸引下にろ過により集めそしてエーテルで洗浄して生成物33.07gを得、これをメタノールから再結晶してd - トレオメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテート塩酸塩26.2gが白色固体、 $[ ]_D = + 85.4^\circ$ (メタノール、c=1.0)として得られた。

40

## 【0037】

1 - トレオアミドを使用して同じ方法により1 - トレオメチル - ピペリド - 2 - イルフェニルアセテート塩酸塩、 $[ ]_D = - 83.6^\circ$ (メタノール、c=1.0)が得られた。

## 【0038】

本発明の好ましい態様に多数の変更及び修正を加えることができること及びこのような変更及び修正は本発明の精神から逸脱することなくなされうることを当業者は認識するであろう。従って、特許請求の範囲が本発明の真の精神及び範囲内に入るようなすべてのこの

50

ような均等な変更を包含することを意図する。

---

フロントページの続き

(74)代理人 100156155

弁理士 水原 正弘

(72)発明者 ラマスワミ, ソウミアナラヤナン

アメリカ合衆国ニュージャージイ州 08807 ブリッジウォーター・ウッドサイドレイン 241

(72)発明者 ケタニ, ピクラム

アメリカ合衆国ニュージャージイ州 07310 ジャージイシティ・ニューポートパークウェイ 30

・アパートメントナンバー 1702

審査官 瀬下 浩一

(56)参考文献 米国特許第 02957880 (U.S., A)

特開平 10-036349 (JP, A)

特開平 09-165369 (JP, A)

特表平 07-504908 (JP, A)

特表平 09-505597 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C07D 211/00-211/98

C07B 57/00

C07B 61/00-61/02

CAPplus/CASREACT/REGISTRY(STN)